



Kansanterveyslaitos  
Folkhälsainstitutet  
National Public Health Institute

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja

B 19/2003

Publications of the National Public Health Institute

# **Puutiaisaivokuumeen torjuminen yleisellä rokotuksella Ahvenanmaalla**

Helsinki 2003

## **Työryhmän raportti:**

# **Puutiaisaivokuumeen torjuminen yleisellä rokotuksella Ahvenanmaalla**

### **Johdanto:**

Puutiaisaivokuume (puutiaisaivotulehdus, Kumlingen tauti) on TBE-viruksen aiheuttama keskus-hermoston tulehdustauti. Virus tarttuu punkin puremasta ja tästä johtuen tautia esiintyy maantieteellisesti rajatulla alueella Suomessa. Viimeaikaiset tutkimustulokset muualta Euroopasta viittaavat siihen, että ilmastomuutokset ovat mahdollisesti muuttamassa taudin esiintymisaluetta ja lisäämässä taudin esiintyvyyttä.

Suomessa tautiin sairastuneiden määrä on viime vuosina noussut kymmenestä – parista kymmenestä tapauksesta vuosittain jopa yli 40 tapaukseen vuonna 2001. Ahvenanmaalla tapauksia on väestömäärään nähden runsaasti. Vasta-ainetutkimusten perusteella arviolta joka viides Ahvenanmaalainen on saanut elinaikanaan tartunnan. Tartunnat näyttävät olevan harvinaisia lapsilla ja nuorilla. Osa tartunnoista johtaa taudinkuvaltaan lievään sairauteen, mutta osassa seurauksena on pitkäaikaisia, joskus hyvinkin vakavia komplikaatioita, jopa pysyvää vammautumista.

Tautia vastaan on kehitetty rokote, jolla esimerkiksi Itävallassa, joka on ollut Euroopan pahiten taudista kärsineitä maita, taudin esiintyvyys on pudonnut jopa kymmenenteen osaan. Rokotetta on markkinoitu vahvoin kampanjoin ja tukemalla yhteiskunnan varoin rokotteen ottamista. Riskialttiiksi katsottavaan käyttäytymiseen liittyvää kohdistettua rokottamista on kokeiltu vaihtelevalla menestyksellä. Väestöpohjaisissa tutkimuksissa vain asuinpaikka ja tietyt ammatit (esimerkiksi metsuri) ennustavat taudin todellista riskiä.

Ahvenanmaalla tautiin sairastuvuus kansainvälisesti vertailtuna erittäin korkea (yli 100 tapaus/100.000 asukasta/vuosi). Tautia esiintyy erityisesti tietyillä maantieteellisillä alueilla, mutta kaikki Ahvenanmaalla asuvat näyttävät olevan melkoisessa sairastumisen riskissä. Koska tapausmäärät ovat viime vuosina moninkertaistuneet, on esiin noussut kysymys siitä, tulisiko koko Ahvenanmaan väestö suojata yleisellä rokotuksella. Tähän saakka rokotetta on suositeltu kaikille, joiden kohdalla riski sairastua on katsottu merkittäväksi, mutta rokotuskattavuus on matala ja sairastavuus on pysynyt korkeana.

Kansanterveyslaitoksen pääjohtaja asetti 04.12.2002 työryhmä valmistelemaan yleisen TBE-rokotuksen mahdollista toimeenpanoa Ahvenanmaalla. Työryhmä on kokoontunut 12 kertaa.

## Taustatietoa

### Puutiaisaivokuumeen aiheuttajan ominaisuuksia

Puutiaisaivokuumeen aiheuttaja (tick-borne encephalitis virus; TBEV) on ainoa Suomen luonnossa esiintyvä flavivirus, ja sitä levittää *Ixodes*-puutiainen (Brummer-Korvenkontio et al., 1973). Virusta esiintyy Keski-Euroopasta Japaniin ulottuvalla vyöhykkeellä ja siitä tunnetaan kolme maantieteellisesti eriytynyttä linjaa. Pohjoismaissa, Baltiassa ja Keski-Euroopassa esiintyviä, keskenään lähes identtisiä ”läntisiä” TBEV-kantoja levittää *I. ricinus*. Kahta muuta geneettistä varianttia, (”siperialaista” ja ”kauko-idän”) levittää *I. persulcatus* aivan itärajaltamme ja Baltian maista Japaniin ulottuvalla vyöhykkeellä (Ecker et al. 1999). Kaikki TBE-virukset ovat kuitenkin niin samankaltaisia että ne ovat esimerkiksi torjuttavissa samalla rokotteella.

Flavivirukset ovat saaneet nimensä ensimmäisen virukseksi osoitetun agenssin, keltakuumeviruksen (flavus=keltainen) mukaan. TBEV:n lähisukuisia viruksia ovat myös maailmanlaajuisesti tärkeimmät tauteja aiheuttavat arbovirukset: dengue-, keltakuume-, West Nile- ja Japanin enkefaliittivirukset.

Viruksen rakenne tunnetaan molekyyllitasolla kohtalaisen tarkasti ja on siinä määrin vakaa, että kaikki flavivirukset ristireagoivat antigeneina voimakkaasti. Tällä on merkitystä käytännön potilasdiagnostiikassa ja esimerkiksi yksilön rokotustarpeen arvioinnissa, sillä vasta-ainereaktio tiettyä flavivirusantigeenia vastaan saattaa ollakin toisen flavivirusinfektion aiheuttama vaikeuttaen serologisten tutkimustulosten tulkintaa.

### Viruksen kierto luonnossa

Viruksen vektorina toimivaa *I. ricinus* -puutiaista esiintyy Suomessa Kokkola-Ilomantsi-linjan eteläpuolella, paikoin kuitenkin myös tätä pohjoisempaan. Punkilla on kolme kehitysmuotoa, nymfi, larva ja aikuinen (koiras tai naaras) - kehitys vaiheesta toiseen vaatii aina veriaterian ja vie Suomessa noin vuoden. Muuttolintujen mukana punkki ja virus kulkeutuvat varsinkin Pohjois-etelä -suunnassa, ja niinpä suomalaiset ja keski-eurooppalaiset viruskannat ovat lähes identtisiä (Han et al, 2001).

TBEV näyttää esiintyvän paikallisina pesäkkeinä, jotka säilyvät samoina vuosista ja vuosikymmenistä toiseen. Viruksen säilymisen kannalta olennaista näyttäisi olevan, että virus voi siirtyä punkista toiseen ja kehitysvaiheesta nuorempaan nymfien ja larvojen ruokaillessa saman jyrsijän, erityisesti metsähiiren, iholla (Labuda et al 1997, Randolph et al 1999). Viruksen siirtyminen perustuu rajoitettuun paikalliseen ihoinfektioon, ei edellytä viremiaa ja toimii vaikka eläin olisi immuuni virukselle. Monimutkainen siirtymismekanismi on osittain syynä siihen, ettei TBE-virusta (toisin kuin esim. Borreliaa) esiinny kaikkialla missä on *Ixodes*-punkkia, vaan lähinnä siellä, missä kosteus- ja lämpötilamuutokset -erityisesti keväällä ja syksyllä - ovat sellaiset että *Ixodes*- larvat ja nymfit kehittyvät ”nälkäisiksi” yhtä aikaa.

Ilmasto- ja lämpötilariippuvuuden takia TBE-riskialueet voidaan jopa mallintaa satelliittikuvista. TBE:tä on esiintynyt Itämeren alueella 1990-luvun puolivälistä lähtien aikaisempaa enemmän, ja kehitys näyttää seuraavan ilmaston muutosta (Lindgren and Gustafson 2001). Mallien perusteella tehtyjen ennusteiden mukaan tauti runsastuu Suomessa ja sen esiintymisalue työntyy kauemmaksi pohjoiseen seuraavien vuosikymmenten kuluessa (Randolph and Rogers 1996).

Muuttolintuaktiiviteetilla näyttäisi olevan merkitystä, sillä monet TBE-fokukset ovat muuttolintureittien levähdyspaikkoja.

Endeemisiä alueita ovat Ahvenanmaa ja Turun saaristo, lisäksi TBE-fokuksia on tavattu Saimaan ja itärajan välisellä alueella, Helsingin edustalla Isosaarella sekä Kokkolan seudulla. Isosaarta lukuunottamatta samoilla seuduilla havaittiin virusinfektion merkkejä naudoissa jo 1960-luvulla (Tuomi&Brummer-Korvenkontio, 1965). TBE-virusta kantaa Suomessa endeemisillä alueilla n. 0.4% puutiaisista (Han et al, 2001), Saksassa 0.5-2%, Baltiassa, esim Latviassa paikoin kuitenkin 5% (Suss et al 2002, Suss et al, 1999).

Punkin purema - etenkin nymfin tai larvan - saattaa jäädä huomaamatta joten aina sairastunut ei tiedä punkinpuremastaan. Toisaalta, toisin kuin borrelian kohdalla, missä mikrobin siirtymisen riski punkista ihmiseen kasvaa merkittäväksi vasta 1-2 vuorokauden jälkeen, TBE voi tarttua hyvin nopeasti punkin syljistä pureman jälkeen.

### **Taudin esiintyvyys**

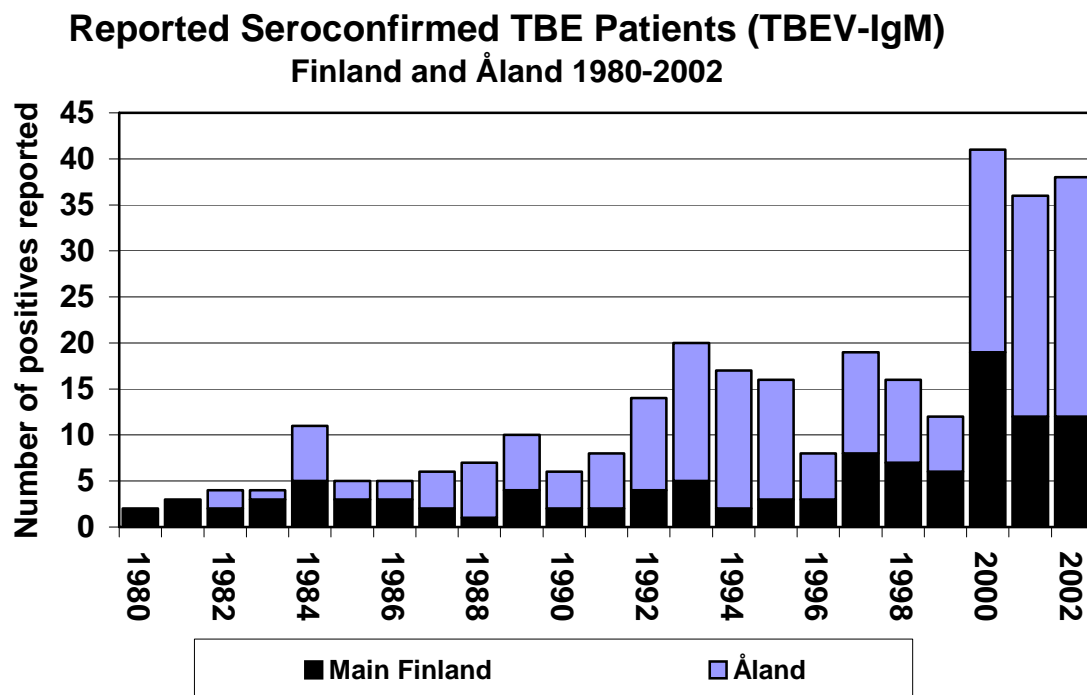
Tapausten toteaminen perustuu tyypilliseen taudinkuvaan, ja tauti varmistetaan laboratoriotutkimuksen avulla. Tauti näyttää yleistyneen viimeisen kymmenen vuoden aikana paitsi Suomessa, myös muualla Itämeren alueella, mm. Ruotsissa ja Baltian maissa. Liettuassa tehdyssä tutkimuksessa voitiin todeta, ettei tapausten toteamisherkkyys ole vuosien kuluessa merkittävästi muuttunut vaan, että lisääntyminen on todellista (Juceviciene et al. 2002). Myös Suomessa diagnostiikan herkkyys ei ilmeisesti ole muuttunut etenkään Ahvenanmaalla, missä klinikkolääkärien tietoisuus taudista on erittäin hyvä.

Suomessa vuosittain todettujen tapausten määrä on esitetty kuviossa 1. Ennen vuotta 1995 tapauksia todettiin noin viisi vuodessa, 1995-1999 10-20 tapausta ja kolmen viimeisen vuoden aikana selvästi enemmän, 30-40 ([www.ktl.fi](http://www.ktl.fi)), (Han et al 2002, Wahlberg et al, 1989). Valtaosa tapauksista on Ahvenanmaalta.(kuvio 1) Suomen raportoitujen tapausten lisäksi 5-10 ruotsalaista on vuosittain saanut tartunnan Ahvenanmaalta.

Vuosi 2003 näyttää hiljaisemmalta kuin kolme edellistä vuotta. Vuonna 2003 on lokakuun puoliväliin mennessä raportoitu 14 tapausta joista 5 Ahvenanmaalta Tapausten vähäisyyteen saattaa vaikuttaa alkukesän kuivuus ja siitä seurannut punkkien vähäisyys.

Seroepidemiologiset tutkimukset antavat tärkeää tietoa taudin esiintyvyydestä ahvenanmaalaisen väestön keskuudessa. Vuonna 1995 kerätyssä verenluovuttaja-aineistossa seropositiivisuus oli 5% (Olli Vapalahti ym, julkaisematon). Sellaisista IgM-negatiivisista näytteistä, joissa henkilö oli itse halunnut TBEV-immuniteettitutkimusta oli seropositiivisuus yli 10% (16.7%, jos raja-arvona käytettiin titteriä 10) (Peter Wahlberg, henkilökohtainen tiedonanto). Ajanjaksona 10/1999 – 4/2003 lähetettiin HYKS-Laboratoriodiagnostiikan virologian osastolle Ahvenanmaalta tutkittavaksi kaikkiaan 2405 sellaista näytettä, joissa TBEV-IgM oli negatiivinen eli joiden kohdalla ei kyseessä ollut parhaillaan sairastettu tauti. Seropositiivisuus kohosi tasaisesti iän myötä nousten lopulta pariinkymmeneen prosenttiin. Nuorimmissa ikäluokissa (alle 10- ja 10 - 20-vuotiaat) taudin sairastaneita tai tartunnan saaneita oli hyvin vähän. (Taulukko 1.) Seropositiivisuuden nousu näyttää olevan tasaista ikäkohortista toiseen ja viittaa siihen, että tartunnan todennäköisyys on suunnilleen sama eri ikäkausina ja että ”mitä pitempään elää, sen suuremmat mahdollisuudet on, että tartunnan on saanut”. Yli 80-vuotiaaksi elävällä Ahvenanmaalaisella näyttäisi olevan 15-20% todennäköisyys saada TBEV-infektio elinaikanaan, mikäli tartunnan mahdollisuus säilyisi parin viime vuosikymmenen tasolla (on kuitenkin viitteitä siitä että se olisi lisääntynyt).

Kuvio 1.



(Lähde: TT-rekisteri, Ahvenanmaan borreliatyöryhmä. Kuvio Peter Wahlberg 2003).

Taulukko 1. TBEV-vasta-aineiden esiintyvyys eri ikäluokissa Ahvenanmaalta tutkittavaksi lähetetyissä IgM-negatiivisissa näytteissä. (Olli Vapalahti, julkaisematon havainto 2003)

Ikäryhmä	Ikäryhmän koko	Tutkittujen Lukumäärä	HI-tiitteri>40	
			N	%
0-10 vuotta	3056	121	0	0
11-20 "	3226	226	4	1.8
21-30 "	2893	224	14	6.2
31-40 "	3666	362	18	5.0
41-50 "	3778	469	36	7.7
51-60 "	3925	571	66	11.6
61-70 "	2507	281	57	20.3
71-80 "	1882	130	22	16.9
81-90 "	1090	20	8	40.0
91-100 "	234	1	1	100
YHTEENSÄ	26257	2405	226	9.4

Muissa maissa vuosittain todettujen tapausten määrä vaihtelee (Taulukko 2). Itävallassa, jossa yli 80 % väestöstä (8.2 milj) on rokotettu, todetaan vuosittain hieman alle tai hieman yli sata tapausta, näistä n. 98% rokottamattomilla.

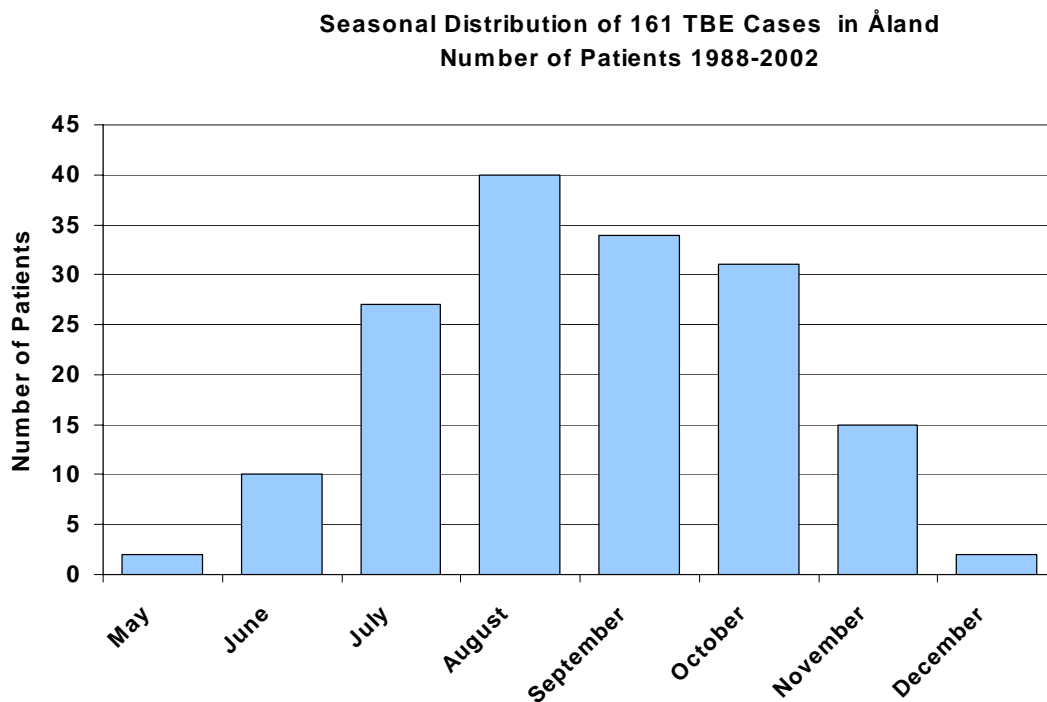
Taulukko 2: Vuosittain raportoitujen TBE-tapausten määrä eräissä maissa (www.tbe-info.com)

Maa (väestö, milj)	Tapauksia/vuosi
Ruotsi (8.9)	44-130
Latvia (2.4)	350-1350
Liettua (3.6)	300-700
Viro (1.4)	135-400
Venäjä (145)	6000.-10000*
Tsekki (10.3)	415-700

\*Pääosa tapauksista kauko-idän muotoa

Taudin vuodenaikavaihtelu heijastaa viruksen kiertoa luonnossa, eniten tapauksia todetaan elokuun- ja lokakuussa (kuvio 2)

Kuvio 2. Kliinisten tapausten ilmaantuvuuden vuodenaikavaihtelu



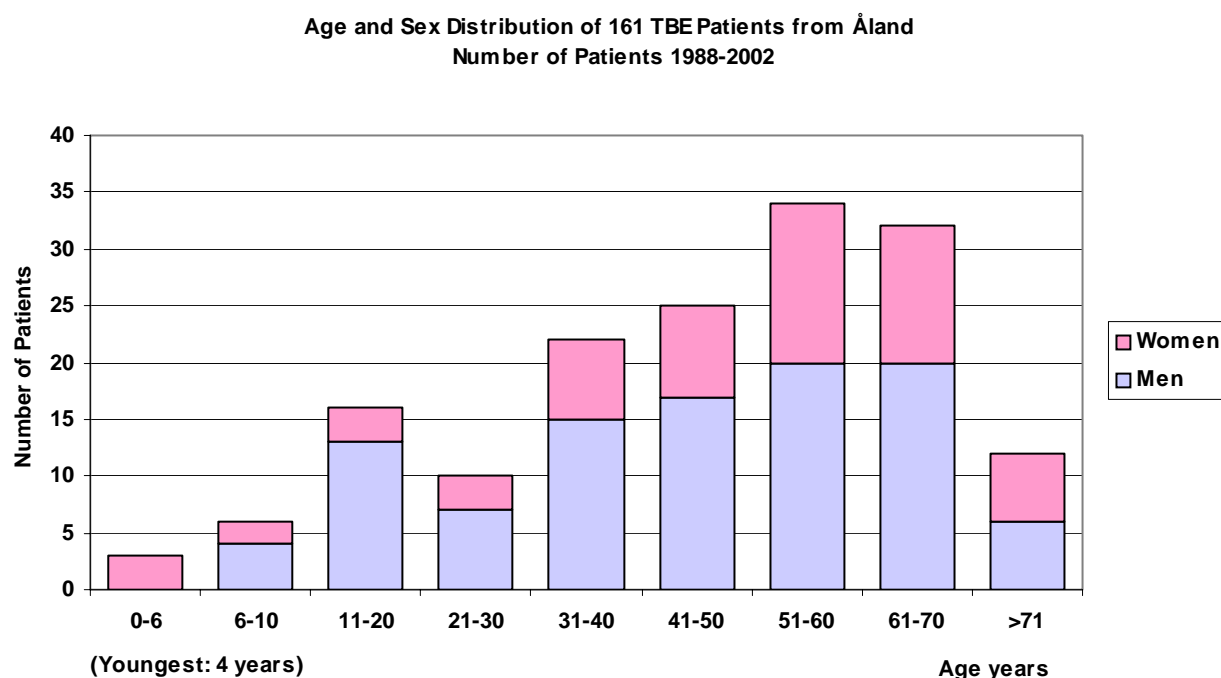
(lähde kuten kuviossa 1)

### Kliininen kuva

Tyypillisessä muodossaan puutiaisaivokuume on kaksivaiheinen eli bifaasinen. Runsas viikko puutiaisen piston jälkeen ilmaantuvat epämääräiset infektion yleisoireet ja lievä kuume, jota kestää keskimäärin 6 vrk. Osalla tauti voi päättyä tähän, mutta ainakin kolmanneksella seuraa 3-21 vrk:n kuumeettoman vaiheen jälkeen taudin toinen vaihe keskushermosto-oireineen (Haglund & Gunther, 2003, Kaiser, 1999, Wahlberg et al., 1989). Nämä voivat ilmetä vakavuudeltaan vaihtelevina meningoencefaliitteina tai enkefalomyeliitteinä, jotka saattavat jatkua korkeakuumeisena kymmenisen päivää.

Ahvenanmaalla todettujen kliinisten tapausten ikäjakauma noudattelee seropositiivisuuden antamia suuntaviivoja. Kuvio 3.

**Kuvio 3.** Kliinisten tapausten ilmaantuminen eri ikäryhmissä



(Lähde kuten kuviossa 1)

Pohjoismaisissa aineistoissa 3-13 %:lla potilaista on ollut pitkäaikaisia, haittaavia neuropsykiatrisia jälkioireita, mm. halvauksia, kuulo- ja tasapainohäiriöitä, päänsärkyä, keskittymiskyvyn puutetta ja masennusta. Jälkioireet korreloivat akuutin taudin vakavuuteen ja vaikka useimmat toipuvatkin oireettomiksi, saattaa potilas olla kuukausiakin väsynyt ja hermostunut (Günther et al., 1997, Haglund & Gunther, 2003, Kaiser, 1999, Mickiene et al., 2002).

Ahvenanmaalla on kerätty tarkat kliiniset tiedot kaikista TBE-potilaista vuodesta 1959 alkaen. 213 potilaasta 191 on otettu sairaalaan, 160:llä on ollut korkea kuume ja 31 on luokiteltu vakavasti sairaaksi. Myöhäis seuraukset olivat yleisiä, 105:llä oli neurasteenisia jälkioireita, vakavia jälkiseurauksia sensijaan oli vain muutamilla. Yksi ilmeisesti pysyvä neliraajahalvaus on taudin seurauksena syntynyt. (Taulukko 3) .

Vakavien taudinkuvien ja pitkäaikaisten myöhäisvaikutusten suhteen Ahvenanmaan aineisto antaa lievemmän kuvan kuin eräissä muissa maissa julkaistujen raporttien perusteella voisi olettaa. Erot voivat selittyä osin tapausten valikoitumisella tutkimusaineistoon. Ahvenanmaan aineisto edustanee kaikkein herkimmällä tavalla mukaan otettuja tapauksia ja antaa siksi varsin hyvän kuvan todellisesta tilanteesta.

Taulukko 3. Oireet ja löydökset 213 serologisesti varmistetussa TBE –tapauksessa (Ahvenanmaa)  
(Lähde: Ahvenanmaan Borrelia-ryhmä)

<i>Kliininen kuva</i>	<i>Lukum</i>	<i>Myöhäis sairaukset</i>	<i>Lukum</i>
<b>Otettu sairaalaan</b>	<b>191</b>	<b>Neurastenia</b>	<b>105</b>
<b>Bfaasinen taudinkulku</b>	<b>100</b>	<b>Psykodepressio</b>	<b>2</b>
<b>Päänsärky</b>	<b>199</b>	<b>Perifeerinen pareesi</b>	<b>2</b>
<b>Kuume&gt;39 C</b>	<b>160</b>	<b>Pysyvä nelirajahalvaus</b>	<b>1</b>
<b>Niskajäykkyys</b>	<b>75</b>	<b>Kuolema</b>	<b>0</b>
<b>Uneliaisuus/kooma</b>	<b>12</b>		
<b>Vakavasti sairas</b>	<b>31</b>		
<b>Pareesi</b>	<b>9</b>		

### Diagnoosin varmistaminen

Kliinisen kuvan perusteella ei tautia varmuudella voi erottaa muista, esimerkiksi enterovirusten aiheuttamista keskushermoston infektiosta vaan diagnoosin varmistaminen edellyttää spesifisiä virologisia tutkimuksia. Niissä pyritään osoittamaan TBEV:lle tunnusomaisten vasta-aineiden kehittyminen (IgG-vasta-aineiden tiitterien nousu tai IgM vasta-aineiden läsnäolo) taudin aikana potilaan elimistöön ja/tai viruksen nukleiinihappoa potilaalta otetuista kudospäyteistä (PCR-tutkimus). IgM-luokan vasta-aineiden osoittaminen tekee usein mahdolliseksi varman diagnoosin jo taudin toisen vaiheen aikana. Merkittävä IgG-vasta-ainetasojen nousu saattaa vaatia hieman pidemmän ajan. PCR-tutkimus saattaa tukea taudin diagnostiikkaa akuutin vaiheen aikana mutta on pääsääntöisesti negatiivinen neurologisten oireiden alettua (Holzmann, 2003).

Tartunta johtaa elinikäiseen immuniteettiin ja tästä merkinä veressä on IgG-luokan vasta-aineita. Tutkimusmenetelmät eivät kuitenkaan ole niin tarkkoja, että yksittäisen vasta-ainetutkimuksen perusteella voitaisiin aina varmuudella todeta onko henkilö immuuni, t.s. onko hänen rokottamisestaan hyötyä vai ei. Asiaa voivat sotkea mm.se, jos henkilö on aikaisemmin sairastanut jonkin muun flaviviruksen aiheuttaman infektion tai vaikkapa saanut keltakuumerokotuksen. Useimmissa tapauksissa immuniteetin toteaminen on kuitenkin mahdollista, ja esimerkiksi Ahvenanmaalla on jo vuosien ajan ollut tapana mitata rokotettavan henkilön vasta-aineiden taso ennen rokotteen antamista.

### Rokote

Inaktivoituja viruksia sisältäviä rokotteita puutiaisaivokuumeeseen on käytetty jo 60 vuotta. 1970-luvulla kehitettiin Wienin yliopiston virologian laitoksen ja englantilaisen Porton Down' in tutkimuskeskuksen yhteistyönä rokote, johon virus viljeltiin primaarisessa soluviljelmässä eikä hiiren aivoissa kuten aikaisemmin. Itävaltalainen Immuno, nykyisin Baxter kehitti valmistusmenetelmää edelleen. Uusi FSME Immun -rokote (FSME = Frühsommer-Meningoenzephalitis) otettiin käyttöön v. 1980. Se sisältää primaareissa kanan sikiön soluviljelmissä tuotettuja puutiaisaivokuume-viruksia, jotka on täydellisesti inaktivoitu formaliinilla ja puhdistettu soluviljelmän proteiineista. Lopullisessa rokotteen virukset on adsorboitu alumiinihydroksidiin tehon parantamiseksi. Saksalainen Chiron Behring kehitti vastaavanlaisen



rokotteen, joka sai myyntiluvan Saksassa v. 1991. Kummankin rokotteen koostumusta on kehitetty 2000-luvulla, mm. säilytysaine ja gelatiini on poistettu rokotteesta. Puutiaisivokuumerokotteen laatuvaatimukset on annettu Euroopan Farmakopeassa (2002). Siinä määrätty rokote-erien turvallisuus- ja tehotutkimukset ovat laadun tae. Toistaiseksi saatavilla ei ole kansainvälistä standardirokotetta, joten eri valmistajien koe-eläimissä saamat tehotulokset tai antigeenimäärät eivät ole täysin vertailukelpoisia.

Suomessa on v. 2003 saatavilla molempien valmistajien rokotteita:

1) itävaltalainen Baxter AG:n valmistama Vaccin mot fästingburen virusencefalit (TBE) (kaikille yli 1-vuoden ikäisille), jota Suomessa on käytetty vuodesta 1980. Baxterin rokotteella on määräaikainen myyntilupa ja se on jakelussa ruotsalaisin nimilipuin. Myyntilupatilanne saattaa muuttua vuoden 2004 aikana. Vuodesta 2001 Itävallassa on rokotettu Baxterin uusilla FSME-Immun ja FSME-Immun Junior (1 - 12 -vuotiaille) rokotteilla.

2) saksalainen Chiron Behring valmistamat Encepur® (yli 12-vuotiaille ja aikuisille) ja Encepur® Lapset (1 - 12 -vuotiaille), jotka Suomessa tulivat käyttöön v. 2003.

Sekä Encepur Lapset että FSME Immun Junior sisältävät puoli annosta aikuisten rokotetta (0, 25 ml). Lasten immuunivaste on niin hyvä, että pienempikin antigeenimäärä riittää.

## **Rokotteen teho**

Rokotteiden tehoa ei ole tutkittu kliinisissä suojatehotutkimuksissa ihmisillä. Rokotteiden kykyä muodostaa vasta-aineita käytetään kliinisissä tutkimuksissa rokotteen tehon mittarina verrattaessa eri koostumuksia ja rokotusaikatauluja. Neutraloivien vasta-aineiden pitoisuus näyttää korreloituvan suojaan taudilta, mutta ei infektiolta. Mm. eläinmallitutkimusten perusteella on esitetty, että myös soluvälitteisellä immunitetilla on merkitystä suojan synnyssä.

Rokote on hyvin immunogeeninen 2 - 4 viikon kuluttua kolmannesta annoksesta, lähes kaikki rokotetut ovat seroposiitivisia (Taulukko 4). Muiden flavivirusten (keltakuume, dengue) vasta-aineet ristireagoivat HI- ja ELISA -määrityksissä ja voivat virheellisesti nostaa mittaustuloksia (Haglund 2000).

Kliinisissä tutkimuksissa rokotettavat ovat terveitä aikuisia. Molemmat valmistajat arvioivat, että potilailla, joilla on heikentynyt vasta-aineiden muodostuskyky ja mahdollisesti vanhuksilla immuunivaste voi jäädä heikommaksi. Baxter suosittelee tällaisissa tapauksissa ylimääräistä perusrokotuspistosta, joka annetaan 4-6 viikon kuluttua toisesta pistoksesta suojan parantamiseksi.

**Taulukko 4. Rokotteiden vertailua (valmisteyhteenvetojen mukaan)**

	FSME-IMMUN *	ENCEPUR**
puutiaisaivokuumeviruskanta	Neudörfl	K23
antigeenimäärä/annos	2,4 mikrog / 0,5 ml	1,5 mikrog / 0,5 ml
ihmisen albumiinia stabilaattorina	0,5 mg	0
perusrokotuksen aikataulu	0, 1-3 kk ja 10-15 kk	0, 1-3 kk ja 10-15 kk
tehosterokotus	3 vuoden kuluttua 3. pistoksesta	3 vuoden kuluttua 3. pistoksesta
seropositivisten (***) osuus rokotetuista, n. 1 kk rokotuksesta	90 - 98 % 2. pistoksen jälkeen >97 % 3. pistoksen jälkeen >98 % tehosteen jälkeen	98 % 2. pistoksen jälkeen 99 % 3. pistoksen jälkeen
nopeutettu rokotusaikataulu	0, 14 vrk ja 9-12 kk	0, 7 vrk, 21 vrk ja 12-18 kk
tehosterokotus	3 vuoden kuluttua 3. pistoksesta	3 vuoden kuluttua 4. pistoksesta
seropositivisten osuus	90 - 98 % 2. pistoksen jälkeen	100 % 3. pistoksen jälkeen
aluminiumhydroksidia adjuvanttina	1 mg/annos	1 mg/annos

\* ruotsalainen produktresumé, kts [www.mpa.se](http://www.mpa.se)

\*\* valmisteyhteenveto, ks. Pharmaca Fennica 2003

\*\*\* ELISA- tai neutralisaatiotekniikalla. HI-tekniikalla luvut ovat jnkv. alhaisempia.

### Rokotussuojan kesto

Valmistajat suosittelevat tehosteannoksia 3 vuoden välein, vaikka suoja saattaa kestää pitempäänkin. Hyviä pitkäaikaisseurantatutkimuksia suojatehosta ei ole tehty. Taudin katsotaan antavan elinikäisen suojan, vaikka spesifiset vasta-aineet jäävät ainakin epäherkillä menetelmillä mittausrajan alapuolelle.

Suojan kestosta ja tehosterokotusten tarpeesta on vähän tutkimuksia. Rokotteen kehittäjä Kunz (2003) havaitsi 570 henkilön ryhmässä, että 98 %:lla rokotetuista on suojaava vasta-ainetaso 3 vuoden kuluttua ja 95 %:lla 5 vuoden kuluttua kolmannesta pistoksesta. Sellaisetkin henkilöt, joilla ei enää ollut mitattavia vasta-aineita, muodostivat uuden rokotuksen jälkeen IgG-luokan vasta-aineita, mutta eivät IgM-luokan vasta-aineita, mikä osoittaa immunologisen muistin säilyneen (Barrett 1999). Wienissä 1996-2001 tutkittiin 180 henkilöä, jotka olivat saaneet tehosterokotuksen 10 - 18 vuotta aikaisemmin. Kaikilla yhtä lukuunottamatta oli suojaava vasta-ainetaso. Ruotsalaisessa tutkimuksessa 1989-91, jossa käytettiin itävaltalaisesta rokotetta perinteisen rokotusohjelman mukaan ja herkkää virusta neutralisoivien vasta-aineiden määrittämismenetelmää, havaittiin että 23 % henkilöistä oli seronegatiivisia ennen kolmatta pistosta (Haglund 2000). Kolmas pistos on pitkäaikaisen immuniteetin muodostumisen kannalta tärkeä. (Mm. Kaiser ja Holzmänn, 2000, raportoivat kolmesta vaikeasti sairastuneesta potilaasta, jotka saivat tartunnan 1 - 2 vuotta toisesta pistoksesta.) Ennen tehosterokotuksia, toisin sanoen ennen neljättä, viidettä tai kuudetta pistosta, 5 - 11 % henkilöistä osoittautui seronegatiiviseksi.

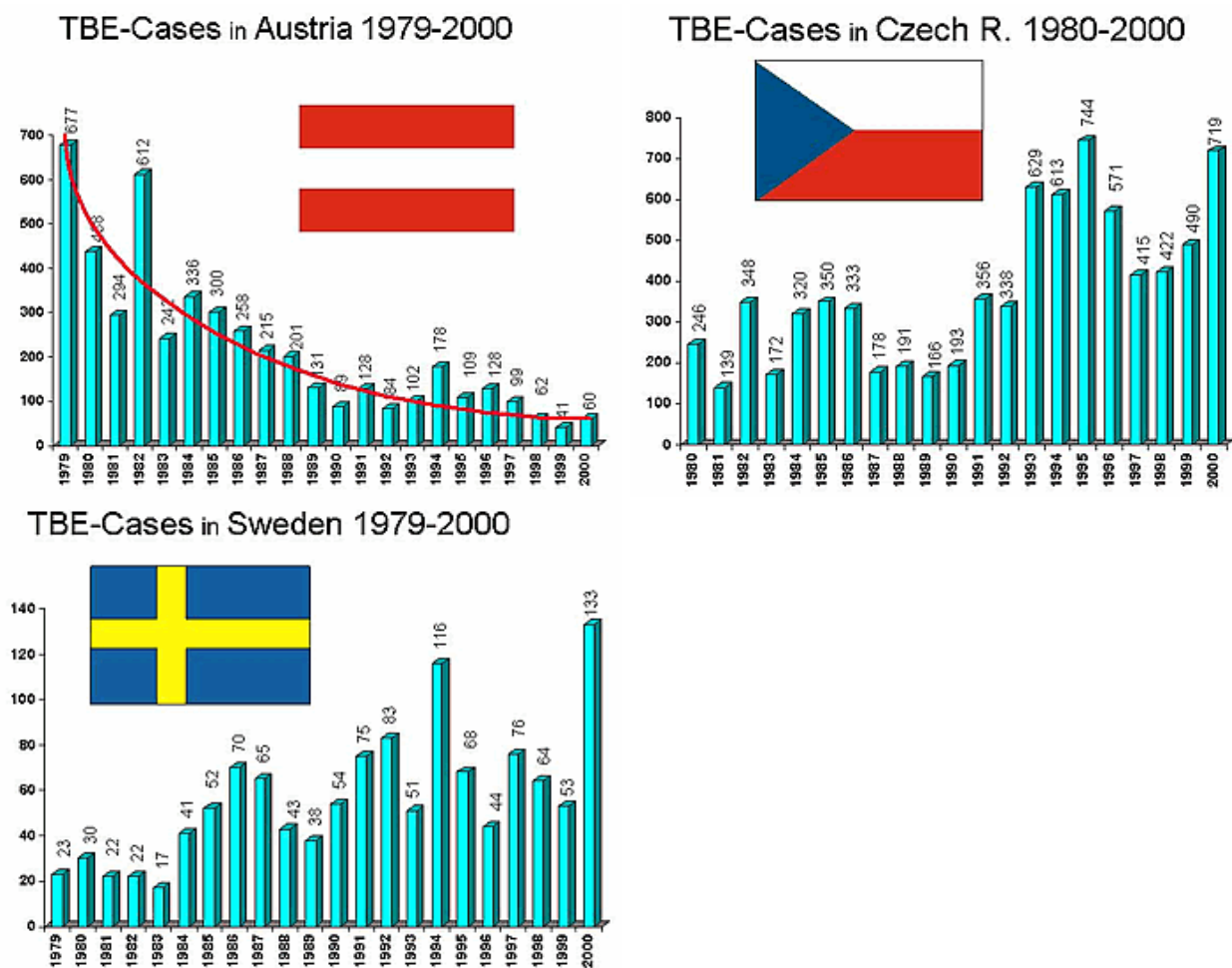
### Rokotusten vaikuttavuus väestössä

Ilmasto ja ekologia ovat endeemisillä alueilla suotuisia puutiaisvirusten säilymiselle; ihminen ei voi juurikaan vaikuttaa viruksen kiertoon luonnossa. Täydellinen suojautuminen puutiaisen puremilta

on niinkään mahdotonta, jos työskentelee tai liikkuu paljon luonnossa. Näillä alueilla jokainen yksilö, joka liikkuu luonnossa ja voi altistua puutiaisten puremille tulisi suojata rokotuksin. Tilannetta voi verrata vaikkapa tetanuksen riskiin ja rokotustarpeeseen. Vain tehokkaasti toteutettu rokotus voi vähentää taudin esiintyvyyttä.

Hyvä näyttö rokotusten vaikuttavuudesta on puutiaisaivokuumeen ilmaantuvuuden väheneminen Itävallassa laajojen rokotusten käynnistyttyä 1980 - 2000 (Kuvio 5). Ennen rokotusten aloittamista siellä esiintyi puutiaisaivokuumetta enemmän kuin muualla Euroopassa (3,5 - 8,8 sairaalahoitoa vaativaa tapausta / 100 000 asukasta), tänä päivänä ilmaantuvuus on painunut alle 0.8 tapauksen 100 000 asukasta kohden vuodessa. Naapurimaissa Slovakiassa ja Tsekinmaassa, joissa rokottaminen on vähäistä, on taudin ilmaantuvuus edelleen samaa tasoa kun Itävallassa oli ennen rokotusten käynnistymistä 1980.

**Kuvio 5. TBE-tapaukset Itävallassa, Tsekinmaassa ja Ruotsissa vuodesta 1974 lähtien**



Rokotuskattavuus Itävallassa oli vuonna 2001 vuosittaisen puhelinkyselyn perusteella 86% (Kunze ja Kunze 2003). Sairaalahoittoa vaativaan puutiaisaivokuumeeseen sairastuneiden määrä on vähentynyt noin 450 tapauksesta 50 tapaukseen vuodessa (ilmaantuvuus v. 2001 oli 0,7 / 100 000). Erityisesti koululaisten (7 - 14 -vuotiaiden) sairastumiset ovat vähentyneet. Ennen rokotuskampanjaa 19 % sairastuneista oli koululaisia, kun taas 1990-luvulla, 10-20 vuoden rokotuskampanjan jälkeen, vain 2 %. Sen sijaan yli 70-vuotiaiden ryhmässä, jossa rokotus on vähäistä ja taudinkuva usein vaikea, ei tapausten määrä ole vähentynyt.

Kunz (2003) arvioi rokotteen suojaustehon olevan yli 95 % vertaamalla sairaalahoittoa vaativan taudin ilmaantuvuutta rokotetuissa ja rokottamattomissa itävaltalaisissa.

Rokote ei aina anna täydellistä suojaa. Itävallassa havaittiin vuosina 1997-2001 17 sairaalahoittoa vaativaa sairastumista 3 vuoden kuluessa kolmannesta pistoksesta. Näistä 12 oli yli 60-vuotiailla ja nuorin sairastunut oli 37-vuotias. Samassa aineistossa kolme vuotta tai kauemmin tehosterokotuksen jälkeen sairastuneita oli 8, heistä 3 oli sairastunut vasta 6 - 11 vuotta viimeisestä tehosteesta. Kliininen tauti näillä sairastuneilla on vakava, mihin vaikuttanee sairastuneiden korkea ikä.

Tukholman saaristossa ja eräissä muissa Ruotsin osissa tauti on endeeminen. Ruotsissa on viimeisten kymmenen vuoden aikana myyty 1.2 miljoonaa annosta rokotetta, mikä vastaa noin 400000 henkilön rokottamista. Rokotusta on markkinoitu kampanjoin, joilla on pyritty tavoittamaan erityisesti ne, joiden on arveltu olevan suurimmassa tartunnan vaarassa. Tautitapausten määrä ei ole kuitenkaan tänä aikana vähentynyt vaan tapausten määrät ovat vaihdelleet 50 ja 130 välillä. Syitä rokotuskampanjan tehottomuuteen voivat olla infektiopaineen kasvu, rokotusten kohdistuminen epätarkoituksellisella tavalla henkilöihin, jotka eivät ole suurimmassa vaarassa ja rokotuskampanjoinnin epäsystemaattisuus jolloin rokotussarjat ovat saattaneet jäädä kesken (Nygård ym 2001).

### **Rokotteen turvallisuus**

TBE-rokotteet ovat yleensä hyvin siedettyjä. Osalla rokotetuista voi ilmetä lyhytaikaisesti paikallisoireita, lihassärkyä, päänsärkyä, huonovointisuutta ja imusolmukkeiden turvotusta. Kuumetta esiintyy harvoin (alle 1 %:lla), lähinnä ensimmäisen rokotuskerran jälkeen. Uudella Baxterin rokotteella tehdyissä kliinisissä turvallisuustutkimuksissa (1191 aikuista) ei vakavia haittoja havaittu (Barrett ym 2003). Itävallan hättävähaittusrekisterin perusteella v. 2001 ilmoitettiin 9 vakavaa hättävähaittusta, kun rokotetta oli jaettu 1,4 miljoonaa annosta. Ilmaantuvuus on samaa suuruusluokkaa kuin aikaisempinakin vuosina 0,6 / 100 000 jaettua annosta (Barrett ym 2003). Uuden (gelatiinittoman) Encepur-rokotteen kliinisissä tutkimuksissa seurattiin 3 000 vapaaehtoista eikä yhtään vakavaa hättävähaittustapausta havaittu (Zent ym 2003).

Suomessa jaettiin vuosina 1992-2002 Baxterin rokotetta 28 000 annosta ja hättävähaittusilmoituksia KTL:ään saapui 5 kpl, yksikään haittoista ei ollut vakava (sairaalahoittoa vaativa, hengenvaarallinen tai pysyvä tai pitkäkestoisen vamman aiheuttava).

Rokotteen mahdollisesti aiheuttamista neurologisista oireista on paljon keskusteltu keski-Euroopassa. Jos rokote on syynä joihinkin rokotuksen kanssa samanaikaisesti esiintyneisiin neurologisiin oireisiin, näillä ei näytä olevan tyypillistä neurologista kuvaa, ja ne ovat hyvin harvinaisia (1 : 1 000 000 rokotusta, (Oschmann ja Kaiser 1999).

### **Rokotuksen vasta-aiheet**

Henkilöä, joka on voimakkaasti allerginen kanan proteiineille, ei pidä rokottaa. Rokotusta tulee siirtää jos henkilöllä on kuumeinen infektio. Kuten muidenkin rokotusten yhteydessä tulee varautua anafylaksian hoitoon. Rokotteen turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole tutkittu. Koska rokote on inaktivoitu sen aiheuttamaa teoreettista vaaraa sikiölle ei pidetä rokotuksen vasta-aiheena Itävallassa, Ruotsissa tai Suomessa. (Encepur valmisteyhteenveto varoittaa käytöstä raskauden tai imetyksen aikana.)

## **Eri vaihtoehdot rokotuksen toteuttamiseksi Ahvenanmaalla**

Työryhmä vertasi kahta mallia:

1. Koko väestön ( yli 7- vuotiaat) rokottamista kampanjana (Alle 7 vuotiaiden jättämistä rokottamatta voidaan perustella mm. seroepidemiologisen tutkimustuloksen perusteella, joka osoittaa taudin olevan hyvin harvinainen alle 10-vuotiailla. Tulos viittaa siihen, ettei myöskään subkliinisiä tartuntoja tässä ikäryhmässä ole.)
2. Nykymuotoisen vapaaehtoisen rokottamisen tehostamista.

Yleisellä rokotuksella osana virallista rokotusohjelmaa, etenkin kun se toteutetaan kampanjan muodossa tavoitettaneen parhaiten rokotuksen tarvitsijat vaikkei kattavuus välttämättä nousisikaan hyvin korkeaksi. Tähän vaikuttaisi nimenomaan se, että rokottaminen vietäisiin kuntiin, lähelle asukkaita. Paras tulos saataisiin todennäköisesti tarjoamalla rokotusta tietyinä aikana tai ajanjaksona kaikille yli 7-vuotiaille ahvenanmaalaisille niin, että rokotuksen saiai omassa terveyskeskuksessa. Kampanjan jälkeenkin rokotuksen saaminen olisi riittävän yksinkertaista ja kynnys sen hakemiseen matala.

Nykymuotoisen vapaaehtoisen rokottamisen lisäämisen mahdollisuuksista keskusteltiin sekä työryhmän sisällä että Ahvenanmaan TBE-tutkimusryhmän jäsenten kanssa. Rokotuksen vaikutukset ja syyt sen ottamiseen ovat yleisesti tiedossa väestön keskuudessa. Ruotsin kokemusten perusteella työryhmässä suhtauduttiin epäillen siihen, että rokottamista voitaisiin tällä tavoin merkittävästi lisätä vaikka aiheesta järjestettäisiinkin tiedotuskampanjoita.

Kysymystä siitä olisiko rokotettavaksi tuleva henkilö testattava ennen rokotuksen antamista, jolloin ne henkilöt joilla jo on vasta-aineita, voitaisiin jättää rokottamatta, pohdittiin monelta eri näkökannalta. Testauksen yhteydessä voitaisiin kerätä arvokasta tietoa ja näyteaineistoa tutkimusta varten. Toisaalta testaus ei aina anna yksiselitteistä tietoa siitä, olisiko henkilölle hyödyllistä ottaa rokote vai ei. Testaus myös lisää merkittävästi rokotuskampanjan kustannuksia (Taulukko 3). Työryhmän käsityksen mukaan testausta voisi valikoivasti käyttää erityistilanteissa (esimerkiksi vanhimmat ikäryhmät) mutta sitä ei ole syytä liittää yleiseen rokotuskampanjaan.

Erittäin tärkeää olisi pyrkiä hyödyntämään kampanjaa tutkimustyön näkökulmasta. Mikäli rokotus toteutetaan tässä ehdotetussa muodossa, avautuu ainutlaatuinen mahdollisuus selvittää rokotuksen suojavaikutuksia erilaisissa kohderyhmissä käyttäen viitepisteenä ei vain vasta-aineiden syntymistä rokotuksen yhteydessä vaan myös pitemmällä tähtäyksellä havaittavaa sairastavuuden alenemista. Myös tehosteannoksen tarpeellisuutta ja tarpeen ilmenemistä eri parametrein voidaan tutkia. Tutkimustyö on kuitenkin syytä irrottaa erilliseksi projektiksi jolla on oma toimintasuunnitelma, eettisen toimikunnan hyväksyminen, talous ja hallinto.

## **Rokotuksen aiheuttamat kustannukset ja kampanjan kokonaisvaikutukset**

Kustannuslaskelman lähtökohtana on Ahvenanmaalla järjestettävä maksuton rokotuskampanja 7 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille lapsille ja aikuisille. Seuranta-aika on 5 vuotta. Rokotusohjelma sisältää kahden pistoksen perusrokotuksen ja seuraavana vuonna annettavan ylläpitoannoksen. Ensimmäisen kampanjavuoden aikana on tarkoitus rokottaa 14 900 Ahvenanmaalla asuvaa henkilöä, joka on n. 2/3 koko väestöstä. Seuraavina 4 vuotena annetaan ylläpitoannokset ja rokotetaan uusi 7-vuotiaiden ikäluokka.

Rokotuskattavuudeksi (ks. Taulukko 5 ) aikuisten ryhmässä on arvioitu noin 60 %, sillä osa aikuisista on rokotettu, osa sairastanut puutiaisaivokuumeen ja osa taas ei katso rokotusta tarpeelliseksi. Nuorten ryhmässä rokotuskattavuuden arvioidaan olevan 90 %, kun taas 7 - 10 -vuotiaista lähes jokainen rokotetaan.

**Taulukko 5: Kampanjan rokotekulut**

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Lukumäärä Ahvenanmaalla</b>	<b>Perusrokotus 2 pistosta 1-2 kk:n välein tammi - huhtikuussa</b>	<b>Ylläpito 1 pistos vuoden kuluttua maalisk - huhtikuussa</b>
<b>7 -vuotiaat 5 vuoden aikana</b>	1 500	3 000	1 200
<b>8 - 9 -vuotiaat</b>	600	1 200	600
<b>10 - 18 -vuotiaat koululaiset ja opiskelijat kattavuus ikäryhmässä 90 %</b>	3 000  2 700 (90 %)	5 400	2 700
<b>aikuiset 19 - 84 vuotta kattavuus ikäryhmässä 60 %</b>	18 800  11 300 (60%)	22 600	10 200 (n. 90 %)
<b>Yhteensä</b>		32 200 ann 1. kampanjakevät 29 800 ann. (0,45 Me) seuraavat 4 vuotta 600 ann/v	14 700 ann 2. kampanjakevät 13 800 ann (0,22 Me) seuraavat 4 vuotta 300 ann/v

Koko kampanjan rokotetarve on 50 000 annosta. Rokotemenoiksi arvioidaan tämän perusteella n. 750 000 e (4,4 milj mk). Laskelman perustana on rokotteen hinta Itävallan apteekkeissa v. 2003 rokotuskampanjan aikana. Todelliset rokotehankintamenot selviävät vasta tarjouskilpailun jälkeen. Hankintasopimuksen tulisi olla 2-vuotinen, jolloin suurin kustannus jakutuu kahdelle ensimmäiselle vuodelle. TBE-rokotteet säilyvät noin 12 - 18 kuukautta maahantuonnista.

Rokottamisesta syntyvä kustannus arvioidaan olevan 12 e/rokotettava, jos terveydenhoitajan työaikaa kuluu 15 min/rokotuskäynti. Rokotuskustannus on siis yhteensä 193 000 e.

### **Tehosterokotus**

Kolmen pistoksen rokotusohjelma antaa keskimäärin 5 vuoden suojan. Kampanjan päätyttyä arvioidaan tehosterokotustarve ikäryhmittäin (rokotusvaste lapsilla ja nuorilla saattaa olla parempi kuin eläkeikäisillä).

Ehdotuksen mukaan myös tämän rokotuskampanjan avulla hankitaan lisätietoa rokotuksen antaman suojan kestosta ja tehosterokotusten tarpeesta. Tilanne arvioidaan viiden vuoden kuluessa rokotusten aloittamisesta. Jos suojaa on tarpeen jatkaa, tehosterokotus tulisi hankkia omalla kustannuksella.

Eräissä ammateissa on puutiaisen puremavaara muuta väestöä suurempi esim. metsurit, maanmittarit, väylämerkkien ja sähkölinjojen kunnossapitohenkilökunta tällöin työnantajan tulee vastata puutiaisten pistojen ehkäisystä ja rokotuksista.

Lapsille, joiden rokotussarja on alkanut 7 - 9 -vuotiaina (2 100 lasta), tulisi tarjota yläasteella tehosterokotus 5 vuoden kuluttua ylläpitoannoksesta.

## Kustannushyöty

Rokotuksesta koituvat kustannukset ja kustannushyöty on laskettu kahdella eri tavalla. Toinen laskutapa perustuu malliin, jossa taudin esiintyvyys ja hoidosta ja työkyvyttömyydestä johtuvat kustannukset perustuvat todellisiin kustannuksiin mutta jossa hoidon toteutuminen perustuu kirjallisuuden perusteella tehtyihin arviointeihin (esimerkiksi siitä, kuinka suuri osa joutuu sairaalaan). Toinen laskutapa perustuu puolestaan samoihin yksikkökustannuksiin, mutta toteutuman pohjana ovat viimeisen kolmen vuoden aikana todellisuudessa syntyneet TBE:n aiheuttamat hoitajakset. Ensimmäinen laskutapa antaa rokotukselle vähäisemmän hyödyn kuin jälkimmäinen.

Kustannukset on esitetty viisivuotiskausittain niin, että ensimmäisen viisivuotiskauden aikana toteutetaan kampanjana koko väestölle suunnattu rokotus ja sen jälkeen vuosittain rokotetaan uudet ikäluokat. Toisen viisivuotiskauden tulokseen on laskettu ainoastaan uusien ikäluokkien rokottaminen. Tehosterokotteen tarpeesta ei tässä vaiheessa ole vielä niin paljon tietoa, että ryhmä olisi katsonut olevan syytä ottaa kaikille rokotetuille suunnattu tehosterokotus toisella viisivuotiskaudella laskelmissa huomioon. Mikäli näin kuitenkin haluttaisiin tehdä, syntyy tästä n. 200 000 Euron lisäkustannukset seuraaville viisivuotiskausille.

### 1. Mallitukseen perustuva kustannuslaskelma

Rokotuksen kustannushyödyn laskemisessa on käytetty Ahvenanmaalla toteutuneita sekä Stakes: in arvioimia yksikkökustannuksia Suomessa viime vuosina ja oletuksia erilaisten kliinisten oirekuvien esiintymistodennäköisyyksistä TBE infektion saaneilla. Ikäluokittainen infektion ilmaantuvuus on laskettu käyttämällä taulukossa 2 esitettyjä vasta-ainetietoja (Kuvio 6).

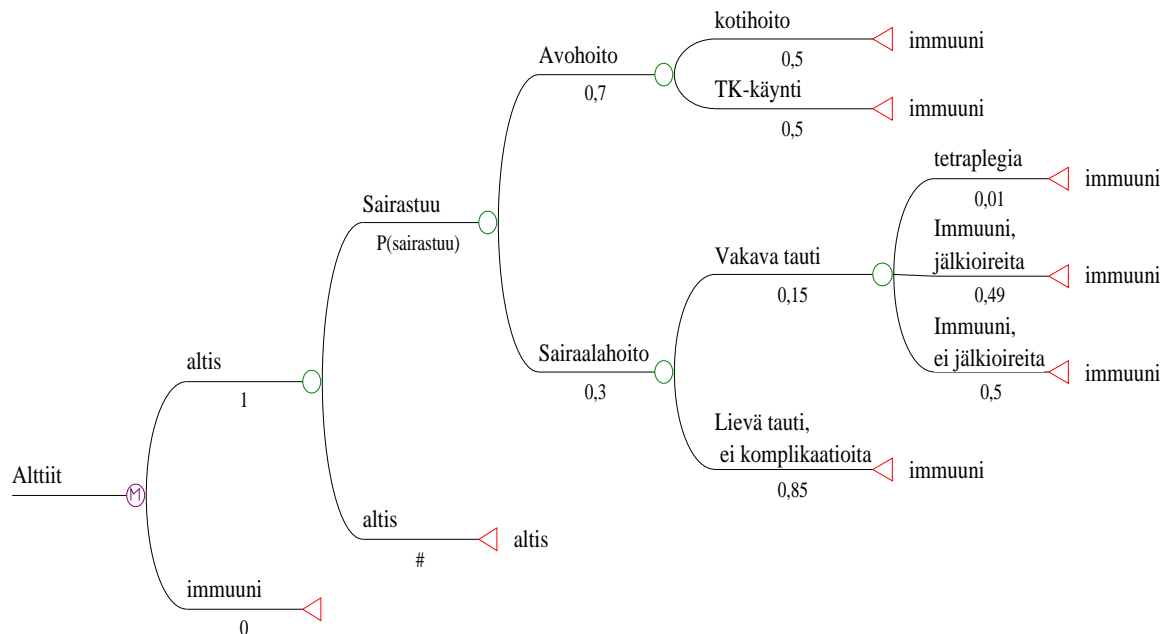
Hyötysuhde on laskettu viiden vuoden ajanjaksolle, jona aikana rokotus toteutetaan edellä olevien suuntaviivojen mukaan. Rokotuksesta koituvat kustannukset ovat yhteensä 943000 Euroa. Vastaavana aikana sairaudesta johtuvat kustannukset on laskettu olettamalla että sairaalahoitoon joutuisi 1/3 tapauksista ja vakavia tautitapauksia olisi arvion mukaan näistä 15%. Avohoidossa on puolet taudista arvioitu hyvin vähäoireiseksi tai oireettomaksi ja puolelle on laskettu yksi laajennettu terveystarkastus (mahdollisesti rtg ja laboratoriokokeita). Sairalahoidossa vaikeiden tapausten keskimääräinen hoitajakso on laskettu olevan 18 vuorokautta, ja lievän sairaalahoidetun taudin kesto 5 vrk:ta Laskelmassa on otettu huomioon myös yksittäinen pysyvä vammautuminen.

Työikäisten *poissaolokustannuksia* on arvioitu syntyvän siten, että työikäisistä odotetuista 47 tapauksesta yksi kolmasosa vaatisi 4:n viikon sairausloman ja kaksi kolmasosaa olisi poissa töistä

yhden viikon ajan. Päiväkustannuksena on käytetty palkansaajien keskimääräistä bruttopäiväpalkkaa Suomessa (122 euroa). Näin saatu kustannus poissaoloista olisi kokonaisuudessaan 69 540 euroa, ja esitetyllä rokotusohjelmalla tästä pystyttäisi estämään kaksi kolmasosaa, eli 46 360 euroa vuodessa, viiden vuoden jaksossa 231 800 euroa.

Kuvio 6

Päättäntäpuu taudista aiheutuvien kustannusten laskemiseksi.



Taulukko 6 TBE:n aiheuttamat vuosittaiset terveydenhoitokustannukset Ahvenanmaalla

Arvio TBE:hen sairastuneista / vuosi Ahvenanmaalla		
	0-9	0,0
	10-19	5,4
	20-29	13,8
	30-39	2,2
	40-49	2,2
	50-59	11,9
	60-69	27,5
	70-79	0,7
<b>Yhteensä</b>		<b>63,7</b>
Työikäisiä (20-65 vuotiaita)		47,1
Palkansaajan keskimääräinen bruttopäiväpalkka Suomessa (e)	122,8	
Ahvenanmaalla asuvia vuonna 2002	26 257	
Syntymäkohortti noin	300	
<b>Yhden syntymäkohortin TBE:n odotetut hoitokustannukset Ahvenanmaalla</b>		
Diskonttokorko		5 %
		euroa
/ hlö		118,3
/ hlö/ vuosi		1,5



/Ahvenanmaa/vuosi	38 821
-------------------	--------

TBE:n odotetut hoitokustannukset Ahvenanmaalla				
Diskonttokorko*	0 %		2/3 kustannuksista	
	0 %	5 %	0 %	5 %
	euroa	euroa	euroa	euroa
1. vuosi	38 821	38 821	25 881	25 881
2. vuosi	38 821	35 212	25 881	23 475
3. vuosi	38 821	33 535	25 881	22 357
4. vuosi	38 821	31 938	25 881	21 292
5. vuosi	38 821	30 417	25 881	20 278
<b>Yhteensä</b>	<b>194 106</b>	<b>169 924</b>	<b>129 404</b>	<b>113 283</b>

\*Tetraplegiapotilaan 20 vuoden hoitokustannukset diskontattu 5 %:n korolla

Laskelman perusteella taudista aiheutuisi viiden vuoden ajanjaksolla yhteensä n. 194 106 euron diskonttaamattomat hoitokustannukset (taulukko 6). Koska rokotuksesta aiheutuvat kustannukset on laskettu 2/3 rokotuskattavuuden perusteella, oletetaan myös taudista aiheutuvien kustannusten vähentyvän 2/3: lla. Näin laskettuna rokotuksilla säästettävät hoito ja poissaolokustannukset olisivat yhteensä 361 200 euroa. Ensimmäisen viiden vuoden ajanjaksolla rokotuksen nettokustannukset olisivat siis  $(943\,000 - 361\,200 =)$  584 800 euroa. Seuraavan viiden vuoden aikana kustannuksia syntyisi ainoastaan uusien ikäluokkien rokottamisesta (n. 1500 rokotettavaa, yhteensä n. 87.000 euroa), jolloin kustannussäästö olisi n. 270 000 euroa  $(361\,200 - 87\,000)$ .

## 2. Toteutuneisiin hoitojaksoihin perustuva laskelmat

Jos hoitokustannukset lasketaan käyttäen arvioiden pohjana viime vuosina Ahvenanmaalla todellisuudessa rekisteröityneet hoitojaksot, kasvavat arviot taudin kokonaiskustannuksista ja rokotuksesta koituva hyöty vastaavasti. Mikäli todellisuudessa toteutuneiden hoitojaksojen pituutta käytetään sellaisenaan, ovat taudista aiheutuvat estettävissä olevat kustannukset 620 000 Euroa. Jos halutaan vähentää yhden yksittäisen kroonikkopotilaan hoitojakson vaikutusta voidaan hoitojakson pituuden pohjana käyttää koko maassa samana aikana toteutuneiden hoitojaksojen pituuksia. Tällöin taudista johtuvat, estettävissä olevat kustannukset ovat 506 300 Euroa. Nettokustannukset laskisivat vastaavasti 436700 Euroon ja seuraavan viisivuotiskauden hyöty kasvaisi vastaavasti 349700 Euroon.

Taulukossa 7 on koottu yhteen eri laskelmavaihtoehtojen tulokset. Arviot on laskettu viisivuotisjaksottain eikä mahdollisesti tarvittavan uusintarokotuksen kustannuksia ole otettu huomioon 2. viisivuotiskauden arvioissa.

**Taulukko 7.** Sairaudesta estettävissä olevat (2/3 kokonaiskustannuksista) ja rokottamisesta aiheutuvat kustannukset (euroa) ensimmäisellä ja toisella viisivuotiskaudella eri laskutapojen mukaan.

Arviointiperuste (laskutapa)	Estettävissä olevat sairaudesta aiheutuvat	Rokotuksesta aiheutuvat kustannukset	Nettovaikutus 1. viisivuotiskausi	Nettovaikutus 2. viisivuotiskausi (estetyt kustannukset –
------------------------------	--	--------------------------------------	-----------------------------------	---

	kustannukset			87000 euroa)
Mallitus (todelliset yksikkökustannukset, toteutumisvaihtoehdot kirjallisuuden perusteella)	361 200	943 000	- 584 800	+ 274 200
Viimeisen kolmen vuoden aikana Ahvenanmaalla toteutuneiden hoitojaksojen perusteella (hoitojakson pituus tasattu koko maan tapausten perusteella)	506 300	943 000	- 436 700	+419 300
Viimeisen kolmen vuoden aikana toteutuneiden hoitojaksojen perusteella	620 000	943 000	- 323 000	+ 533 000

### Ahvenanmaa vs. muu Suomi

TBE on osoittanut lisääntymisen merkkejä myös muualla Suomessa. Tapaukset ovat toistaiseksi verraten selvästi keskittyneet tietyille riskialueille, jotka tarjoavat viruksen kierrolle otolliset olosuhteet. Tällaisilla alueilla paljon oleskelevia on neuvottu hankkimaan rokotus (Rokottaja 2003) omalla kustannuksella. Alueellista, koko väestölle suositeltua rokottamista ei nykyisessä tilanteessa ole muualla Suomessa tarpeen järjestää. Tilanteen kehittymistä on kuitenkin syytä seurata tarkoin, ja eteen saattaa tulla tilanne, jossa esimerkiksi jonkin kunnan väestön rokottamisesta saataisiin merkittävää hyötyä. Tässä suhteessa seurattavia alueita ovat erityisesti Turun saariston eräät kunnat, Kokkolan seutu, Helsingin saaristo ja eräät alueet kaakkois-Suomessa. Myös muita keinoja taudin ehkäisemiseksi olisi syytä käyttää mahdollisimman tehokkaasti, tärkeimpänä suojautuminen punkin puremilta.

### Johtopäätökset

- Työryhmä toteaa, että puutiaisavokuumeen esiintyvyys Ahvenanmaalla on erittäin korkea ja tauti näyttää olevan lisääntymässä.
- Taudista aiheutuu merkittävää sairastavuutta ja myös pitkäaikaisseurauksia joiden kustannukset ovat huomattavat.
- Rokote on tehokas ja turvallinen.
- Ahvenanmaalla asuvat kaikki 7 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat tulisi rokottaa. Alle 7-vuotiaiden rokottamista ei pidetä tarpeellisena koska tartunta heidän joukossaan on harvinainen ja tauti ei ole vakava.
- Rokottaminen olisi parasta tehdä yhden talven aikana tapahtuvalla koko väestön kampanjalla, sen jälkeen tehosterokotteet ja uusien ikäluokkien rokottamiset voisivat tapahtua terveyskeskusten normaalin toiminnan osana.
- Rokottamisesta arvioidaan aiheutuvan ensimmäisen viiden vuoden aikana noin 943 000 Euron kustannukset jos rokotuskattavuus on 60%.
- Samana ajanjaksona rokotuksesta koituisi laskutavasta riippuen 361 200 – 620 000 Euron säästöt terveydenhoito- ja muissa sairauden aiheuttamisissa kustannuksissa.
- Rokotuskampanjaan on liitettävä kattava tutkimusprojekti, jolla selvitetään rokotuksen suojavaikutuksia, mahdollisia haittavaikutuksia sekä suojan kestoa sekä altistumisessa tapahtuvia muutoksia (punkki- ja eläinprevalenssit).

- Vastaavaa läänikohtaista kampanjan muodossa toteutettua rokotusta muualla Suomessa ei ole tarkoituksenmukaista ainakaan toistaiseksi tehdä. Eräillä rajatuilla riskialueilla lisätutkimukset saattavat olla kuitenkin myöhemmin tarpeen ja esimerkiksi kuntakohtaista rokottamista voitaisiin harkita mm. sen kokemuksen perusteella mitä Ahvenanmaan kampanjasta voisi saada.

**Suosituks:**

Työryhmä esittää, että Sosiaali- ja terveysministeriö yhdessä Ahvenanmaan maakuntahallituksen kanssa ryhtyisivät toimenpiteisiin rokotuskampanjan aloittamiseksi syyskuussa 2004

**Allekirjoitukset**

Pauli Leinikki  
tutkimusprofessori, puheenjohtaja

Tapani Kuronen  
Laboratorionjohtaja

Tuija Leino  
tutkija

Birger Sandell  
Maakuntalääkäri

Olli Vapalahti  
professori

## Viitteitä:

1. Barrett PN, Droner F, Plotkin SA. Tick-Borne Encephalitis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Saunders 1999, pp 767-780
2. Barrett PN, Schober-Bendixen S, Erlich H. History of TBE Vaccines. *Vaccine* 2003; 21, S41-49.
3. Brummer-Korvenkontio M, Saikku P, Korhonen P. : Isolation of tick-borne encephalitis virus from arthropods, vertebrates and patients. *Amer J Trop Med Hyg* (1973) 22, 382-389
4. Cisak E, Sroka J, Zwolinski J, Uminski J. Seroepidemiological study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region. *Ann Agric Environ Med* (1998), 5, 177-81
5. Ecker, M., Allison, S. L., Meixner, T. & Heinz, F. X. (1999). Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 80, 179-85.
6. Ernek E, Kozuch O, Nosek J. Isolation of tick-borne encephalitis virus from blood and milk of goats grazing in the Tribec focus zone. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* (1968), 12(1), 32-6
7. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol.* (1997), 244(4), 230-8
8. Haglund et al: A 10-year Follow-up study of TBE in the Stockholm Area and a review of the literature: Need for a vaccination strategy. *Scand J infect Dis* (1996), 28, 217-224
9. Haglund M. Tick-Borne Encephalitis. Prognosis, Immunization and Virus Strain Characterization. Thesis. Karolinska Institutet, Stockholm 2000
10. Haglund, M. & Gunther, G. (2003). Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 21 Suppl 1, S11-8
11. Han, X., Aho, M., Vene, S., Brummer-Korvenkontio, M., Juceviciene, A., Leinikki, P., Vaheri, A. & Vapalahti, O. (2002). Studies on TBE epidemiology in Finland (and Lithuania). *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 48-9.
12. Han, X., Aho, M., Vene, S., Peltomaa, M., Vaheri, A. & Vapalahti, O. (2001). Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks in Finland. *J Med Virol* 64, 21
13. Heinz, F. X. (2003). Molecular aspects of TBE virus research. *Vaccine* 21 Suppl 1, 3-10.
14. Holzmann, H. (2003). Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21 Suppl 1, S36-40.
15. Immuno Ag (1997). Tick-Borne Encephalitis (TBE) and its Immunoprophylaxis. Immuno Ag, Vienna
16. International scientific working group on TBE. <http://www.tbe-info.com>
17. Juceviciene A, Vapalahti O, Laiskonis A, Ceplikiene J, Leinikki P. Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Lithuania. *J Clin Virol* (2002) 25; 23-27
18. Kaiser R, Holzmann M. Laboratory findings in Tick-Borne Encephalitis- Correlation with clinical outcome. *Infection* 2000, 28: 78-84
19. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain.* (1999), 122, 2067-78
20. Kohl I, Kozuch O, Eleckova E, Labuda M, Zaludko J. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol.* (1996), 12(4), 373-5
21. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21, S 50-55

22. Kunze M, Kunze U. Social marketing and the establishment of the ISW-TBE. *Vaccine* 2003, 21: S1 62-65.
23. Labuda M, Nuttall PA, Kozuch O et al. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia* (1993), 49, 802-805
24. Lindgren E and Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climatic change. *Lancet* (2001), 358, 16-18
25. Mickiene, A., Laiskonis, A., Gunther, G., Vene, S., Lundkvist, A. & Lindquist, L. (2002). Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* **35**, 650-8.
26. Nygård K, Arneborn M, Tegnell A. Fästingburen encefalit – vem är det vi vaccinerar? *Smittskydd* 2001, Nr 12, 141-143
27. Oschmann P, Kaiser R. Prophylactic measures: Tick-borne encephalitis. In: Oschmann P, Kraiczy P, Halperin J, Brade V.(eds). *Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis*. Uni-Med 1999, pp. 127-130
28. Randolph SE and Rogers DJ. Fragile transmission cycles of tick-borne encephalitis virus may be disrupted by predicted climate change. *Proc. R. Soc. London B* (2000), 267, 1741-1744
29. Randolph SE, Gern L and Nuttall PA. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitology Today* (1996), 12, 472-79
30. Randolph, S. E., Miklisova, D., Lysy, J., Rogers, D. J. & Labuda, M. (1999). Incidence from coincidence: patterns of tick infestations on rodents facilitate transmission of tick-borne encephalitis virus. *Parasitology* 118, 177-86.
31. Rokottaja. Kust. Oy Duodecim ja Kansanterveyslaitos. Toim. H Nohynek, E Pekkanen, T Hulkko, J Joensuu ja T Kilpi. Helsinki 2003.
32. Suss, J., Schrader, C., Abel, U., Bormane, A., Duks, A. & Kalnina, V. (2002). Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997-2000). *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 34-42.
33. Suss, J., Schrader, C., Abel, U., Voigt, W. P. & Schosser, R. (1999). Annual and seasonal variation of tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence in ticks in selected hot spot areas in Germany using a nRT-PCR: results from 1997 and 1998. *Zentralbl Bakteriol* 289, 564-78.
34. Tuomi, J. & Brummer-Korvenkontio, M. (1965). Antibodies against viruses of the tick-borne encephalitis viruses in cattle sera in Finland. *Ann Med Exp Fenn* 43, 149-154.
35. Wahlberg, P., Saikku, P. & Brummer-Korvenkontio, M. (1989). Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *J Intern Med* **225**, 173-7.
36. Woodall JP, Roz A. Experimental milk-borne transmission of Powassan virus in the goat. *Am J Trop Med Hyg* (1977), 26:190-2

## Liite 1. Testauksen kustannusvaikutukset

Rokottamista edeltävällä serologisella testauksella voidaan säästää rokoteannoksia ja rokottamisesta aiheutuvia muita kuluja, koska seropositiiviset (immuunit) henkilöt voidaan jättää rokottamatta. Erityisen houkuttelevaksi testaamalla säästämisen tekee puutiaisaivokuumerokotteen antaman suojan lyhyt kesto: eliniän aikana joudutaan antamaan useita rokoteannoksia immunitetin ylläpitämiseksi. Toisaalta, rahaa säätyy vain, jos testaamisen kulut eivät ylitä testaamalla vältettyjen rokotusten kustannuksia. Jos immuunien osuus väestössä on alhainen, negatiiviseksi osoittautuvia testejä tehdään paljon, ja suuri osa väestöstä joudutaan sekä testaamaan että rokottamaan. Tällöin testaaminen aiheuttaa lisäkustannuksia, ja olisi edullisempaa rokottaa kaikki ilman edeltävää testausta.

Taulukossa A on esitetty rokottamisen ja testaamisen kustannusten suhdetta Ahvenanmaan väestöä kuvaavien luvuin. (Väestötiedot: Tilastokeskus 2003, seropositiivisten osuus: työryhmäraportti, taulukko 1)

Taulukko A.

ikä	seroprevalenssi	elinikä 75v		seropos N	elinikä 75v perussarja	
		n:o annos	vaesto		n:o annos	n:o annos
<10	0,0	16	1015	0	0	0
10-15	1,8	15	1748	31	465	93
15-20	1,8	14	1478	27	378	81
20-25	6,3	13	1376	87	1131	261
25-30	6,3	12	1517	96	1152	288
30-35	5,0	11	1692	85	935	255
35-40	5,0	10	1974	99	990	297
40-45	7,7	9	1833	141	1269	423
45-50	7,7	8	1945	150	1200	450
50-55	11,6	7	2001	232	1624	696
55-60	11,6	6	1924	223	1338	669
60-65	20,3	5	1377	280	1400	840
65-70	20,3	4	1130	229	916	687
70-75	17,0	3	970	165	495	495
75-80	17,0	3	912	155	465	465
yht:			<b>22892</b>	<b>2000</b>	<b>13758</b>	<b>6000</b>

Kaikkien rokotettavien testaus (10 euroa / testi) maksaisi **228 900** euroa. Testauksella säästettävien annosten (N=13 758) hinta olisi nykyisellä immuunien osuudella noin **206 400** euroa, kun oletetaan rokoteannoksen maksavan 15 euroa / annos. Laskelma olettaa tällöin, että säästöihin lasketaan kaikki tulevinakin vuosikymmeninä annettavat tehosteet nykyisin elossa oleville henkilöille. Jos taas lasketaan lähiajan investoinnit, eli vain pelkät perusannokset mukaan ilman tehosteita, säästetään testaamalla maksimissaan 6000 rokoteannosta (eli **90 000** euroa) testeillä, joiden tekeminen maksaa **228 900** euroa. Lisäksi on otettava huomioon, että ainakin osa immuuneista henkilöistä jää pois tarjotusta rokotuksesta, eli testattavan väestön immuunien osuus on matalampi kuin taulukossa käytetty, ja että testaaminen tulee tällöin vielä kalliimmaksi.